

# HIPOPITUITARISMO DE DIAGNÓSTICO TARDIO E SUAS POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

## LATE HYPOPITUITARISM AND ITS POSSIBLE IMPLICATIONS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ESDRAS AUGUSTO SATHLER BRITO **ALMEIDA**<sup>1</sup>, SALMO VASSER PARANHOS DE **OLIVEIRA**<sup>1\*</sup>, DOMINGOS SÁVIO GUIMARAES DA SILVA **JÚNIOR**<sup>1</sup>, JOÃO MARCELO MARTINS DA **COSTA**<sup>1</sup>, MAGNO FREIRE DE **SOUZA**<sup>1</sup>, IRILEY CASTRO **SOUZA**<sup>2</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de medicina do Instituto de Ensino Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil; 2. Médico Endocrinologista e Metabologista, docente de Clínica Médica do curso de medicina do Instituto de Ensino Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

\*Rua Lagoa Silvana, 721, Recanto, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35162-841 [svasser5@gmail.com](mailto:svasser5@gmail.com)

Recebido em 01/12/2021. Aceito para publicação em 13/12/2021

### RESUMO

O hipopituitarismo é uma patologia endócrina que afeta a glândula pituitária, o que leva à disfunção de várias outras glândulas endócrinas no corpo humano, já que se trata de um funcionamento inadequado de uma glândula central. As causas dessa patologia podem ser genéticas, congênitas ou adquiridas. As complicações do hipopituitarismo podem ser inúmeras relacionadas às deficiências hormonais e podem trazer prejuízos secundários como a diminuição cognitiva e transtornos psicológicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipopituitarismo, Glândula Hipófise, Pituitária.

### ABSTRACT

Hypopituitarism is an endocrine disorder that affects the pituitary gland, which leads to dysfunction of several other endocrine glands in the human body, since it is an inadequate functioning of a central gland. The causes of this pathology can be genetic, congenital, or acquired. The complications of hypopituitarism can be numerous related to hormonal deficiencies and can bring secondary damage such as cognitive impairment and psychological disorders.

**KEYWORDS:** Hypopituitarism, hypophysis Gland, Pituitary.

## 1. INTRODUÇÃO

O hipopituitarismo é classificado como uma doença endócrina e definida como uma deficiência parcial ou total da glândula pituitária, também conhecida como hipófise. Apesar de ter essa definição, não é comum a deficiência de toda a hipófise, somente a sua porção anterior, chamada de adenohipófise. Quando há o acometimento de mais de um eixo hipofisário, pode-se nomear como pan-hipopituitarismo<sup>1</sup>.

A adenohipófise é produtora dos hormônios GH, FSH, LH, TSH, ACTH e prolactina, sendo que quando afetados, geralmente segue essa ordem, começando pelo GH e, por último, a prolactina. Quando há a

deficiência de PRL geralmente o prognóstico é pior<sup>2</sup>.

As causas dessa doença se dividem em três grandes grupos, sendo eles: as causas genéticas, as síndromes congênitas e as adquiridas. Das causas genéticas, a mais comum é a mutação do gene PROP1, que se localiza no cromossomo V, principalmente relacionada com uma deficiência de GH<sup>3</sup>.

Com relação às síndromes congênitas, tem-se como destaque a síndrome de Prader-Willi, na qual há a deficiência de GH, FSH e LH; conseqüentemente, esse paciente possui uma hipotrofia muscular. Além disso, apresenta uma hiperfagia importante, o que leva à obesidade e suas repercussões, e um leve grau de retardo mental. E, por conta da deficiência de LH e FSH, os portadores comumente terão um atraso puberal e, no caso do sexo masculino, uma criptorquidia bilateral<sup>4</sup>.

Também, podem-se ter infecções congênitas que levam a um comprometimento hipofisário direto ou indireto através da insuficiência hipotalâmica<sup>5</sup>.

Outra síndrome congênita é a síndrome de Kallmann, a qual é relacionada com a migração inadequada de alguns neurônios produtores de GnRH pelo hipotálamo e olfatórios. Logo, esse paciente terá deficiência olfativa e deficiência gonadal, já que não produzirá FSH e LH de forma adequada<sup>5</sup>.

Em relação às causas adquiridas, os adenomas hipofisários são os mais comuns, os quais levam ao hipopituitarismo por meio da compressão mecânica e conseqüente isquemia<sup>4</sup>.

Outra causa comum é a síndrome da sela túrcica vazia, que é uma herniação do tecido aracnoide por dentro da sela túrcica que acaba comprimindo a hipófise contra o assoalho da sela; quando se faz uma TC, vê-se a hipófise achatada. Também, há as causas por infecções e auto-imunes<sup>4</sup>.

A apoplexia hipofisária também é uma causa comum de ocorrer, que é precedida por uma história clínica de uma cefaleia súbita. O que acontece é semelhante a um AVC hemorrágico, porém é localizado

dentro da hipófise. Isso leva a uma perda da função importante, já que há edema e infarto da glândula<sup>6</sup>.

A síndrome de Sheehan (destruição abrupta ao tecido hipofisário por infarto ou hemorragia) está relacionada com o estágio puerperal, a paciente durante o parto entra em um quadro de hipovolemia, tendo uma hipotensão e vasoespasmos nos vasos da hipófise, levando a uma necrose focal da hipófise<sup>2</sup>.

Também pode ocorrer de forma traumática em pacientes que sofreram um TCE grave, ou seja, com Glasgow menor do que 8, que pode ser secundário a uma patologia como a epilepsia, culminando em um hipopituitarismo. A forma mais comum desse tipo de patologia é a deficiência de FSH e LH, e pode ser um quadro reversível ou subclínico<sup>7</sup>.

O diagnóstico de hipopituitarismo é dividido em clínico e laboratorial. Sendo que a clínica do paciente guia a propedêutica realizada, avaliando cada uma das deficiências hormonais de forma individualizada<sup>6</sup>.

O tratamento realizado varia muito de um paciente para outro, sendo que o irá depender da etiologia, do tipo e da gravidade da insuficiência hormonal. Além disso, o tratamento possui algumas variações, dependendo do acometimento da pituitária, da idade e do sexo da pessoa que é portadora da patologia<sup>2</sup>.

O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente portador de hipopituitarismo que teve um diagnóstico tardio; elaborar uma revisão de literatura científica sobre a doença; ressaltar as implicações endócrinas e psicológicas que foram geradas; dissertar sobre epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da patologia.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa do tipo relato de caso, com abordagem da relevância e de revisão da literatura pertinente ao assunto tratado.

O paciente foi selecionado após consultas com o endocrinologista orientador do projeto, recebendo o diagnóstico de hipopituitarismo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) foi aplicado, e o paciente foi orientado sobre as condições de participação no trabalho. A coleta dos dados foi obtida por atendimentos ambulatoriais do paciente pelo médico endocrinologista, bem como por análise de prontuários médicos, exames complementares relacionados ao caso. O material bibliográfico referente à revisão de literatura foi selecionado através de acesso a bancos de dados online, como Scielo, Lilacs, Pubmed e UpToDate. Os artigos foram selecionados com o uso das palavras-chave: hipopituitarismo, panhipopituitarismo, insuficiência suprarrenal, hipogonadismo, hipotireoidismo. Os idiomas de preferência foram o Português, o Inglês e o Espanhol, incluindo publicações entre os anos 2015 e 2021.

## 3. CASO CLÍNICO

Paciente do sexo masculino, com data de nascimento: 21/01/1997, comparece ao consultório de

endocrinologia, no dia 21/05/2019, com a queixa principal de obesidade, alegando estar preocupado com o seu desenvolvimento físico e “querendo perder peso”, sem outro diagnóstico prévio. Apresentava histórico patológico pregresso de rubéola neonatal e epilepsia na infância.

No exame físico, altura de 1,47 m, peso de 73,4 kg, IMC 34, Tanner G3P2 com volume testicular de 4 ml, avaliado com o auxílio do orquidômetro de Prader e pênis de 8 cm. Após exame clínico, observou-se ausência de caracteres sexuais secundários masculinos como a inexistência de pêlos nas zonas púbicas, axilas, face e voz infantil, além do próprio baixo estágio puberal. Ademais, interrogou-se um atraso cognitivo do paciente e dificuldade para articulação das palavras.

Foram solicitados exames para investigação da possível causa dos sintomas do paciente e orientação nutricional para perda de peso, já que também alegou não possuir uma dieta balanceada.

O paciente retorna no dia 11/06/2019, com os resultados dos exames feitos anteriormente no ano de 2016 e 2017, com T4 livre 0,25 ng/dL e 0,49 ng/dL, respectivamente, e com valores de TSH dentro dos valores de referência. Além disso, apresenta exames solicitados na última consulta: radiografia de punho indicando idade óssea de 17 anos; cortisol 7,7 mcg/dl; FSH 1,33 mUI/ml; LH 0,14 mUI/ml; prolactina 13,5 ng/ml; T4 livre 0,51 ng/dl; TSH 3,9 UI/ml; testosterona 15 ng/dl e IGF-1 61 ng/ml.

Diante dos valores citados anteriormente, foi firmado o diagnóstico de hipotireoidismo central, já que apresentava valores de T4 livre abaixo do normal e o TSH se mantinha em níveis normais. Assim, iniciou-se a reposição hormonal com levotiroxina 75 mg, sendo indicado o acompanhamento e retorno para controle de dose.

Também, foi feito o diagnóstico de deficiência de testosterona de nível central por conta dos baixos níveis das gonadotrofinas (FSH e LH). Dessa forma, foi prescrito 1 ml de testosterona 200 mg/2ml IM a cada 21 dias e retorno para controle de dose.

Além disso, como o IGF-1 estava abaixo do nível de normalidade, também foi feito o diagnóstico da deficiência de GH (somatotrofina). Porém, o paciente já possuía idade óssea de 17 anos com epífises ósseas calcificadas, não sendo indicada a reposição de GH.

Como os três diagnósticos supracitados eram de nível central (hipotalâmico ou hipofisário), o diagnóstico de hipopituitarismo foi firmado.

No dia 04/09/2019, os exames apresentaram: testosterona 515 ng/dl e T4 livre 0,71 ng/dl. Diante dos resultados, aumentou-se a dose de Levotiroxina para 100 mcg. Também foi solicitada uma ressonância magnética de sela túrcica, que não apontou anormalidades macroscópicas, e o teste de cortisol após cortrosina. O paciente foi orientado quanto a sua dieta e estimulado à prática de atividade física.

No dia 19/02/2020, o paciente pesava 72,9 kg, uma diminuição de 4,3 kg em relação a sua última medida. Os resultados laboratoriais apontaram: Cortisol após

cortrosina dentro da normalidade, ACTH dentro da normalidade, testosterona 112ng/dl, colesterol total 165 mg/dl, HDL 38 mg/dl, LDL 98 mg/dl, triglicérides 145 mg/dl, TSH 0,02 UI/ml, T4 livre 0,94 ng/dl. Foi aumentada a dose de Levotiroxina para 125mcg, mantendo níveis de T4 livre dentro da normalidade após 8 semanas de mudança de dose e 125mg de testosterona intramuscular a cada 21 dias.

Na avaliação em 12/02/2021, o paciente relata aumento testicular, mudança na voz, aparecimento de pêlos pubianos, em face e axilas.

Como apresentava todos esses déficits hormonais e foi interrogado um atraso cognitivo do paciente, indicou-se um acompanhamento com o psiquiatra.

Ao ser avaliado em consultas psiquiátricas em 12/02/2021 e 19/02/21, apresentava-se com aparência adequada. Sua atitude era de inibição, timidez, mas cooperativa. Paciente lúcido, sem alteração do nível e campo da consciência, normotenaz, normovígil e não possuía fenômenos alucinatórios.

Conseguia evocar informações armazenadas na memória de forma favorável, sem alteração de memória pregressa e de curto prazo. Apresentava-se com pouca inflexão da fala e hipoprosódia, mas compreendia o que era questionado.

Também, possuía bradifasia com discreta latência para responder as perguntas. O curso do pensamento era ligeiramente lentificado e com discretas interrupções, além de redução do número de ideias e inibição da associação entre as ideias. O conteúdo do pensamento esteve um pouco empobrecido durante as consultas.

A psicomotricidade estava discretamente lentificada, mas sem apatia. Não possuía alterações do juízo de realidade.

A capacidade intelectual não foi avaliada com testes específicos, porém apresentou pouca capacidade de compreensão verbal e de raciocínio abstrato ao diálogo, com vocabulário restrito e pouca elaboração de respostas. Apesar disso, soube interpretar provérbios simples, responder indagações e fazer cálculos matemáticos simples.

Apresentava-se normobúlico sem atos impulsivos. Ademais, observou-se pragmático e definiu alguns interesses simples de realização pessoal. O afeto se mostrou inibido, pouco modulado, mas sem embotamento e eufímico. A orientação autopsíquica e alopsíquica não possuía alterações.

## 4. DESENVOLVIMENTO

### Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos sobre hipopituitarismo iniciaram na década de 1990, sendo realizados para avaliar a expectativa de vida e mortalidade atribuível às deficiências hormonais. Logo, pacientes com outras doenças, como acromegalia e a doença de Cushing, foram excluídos do estudo. Desse modo, de acordo com esse critério de seleção, a incidência de hipopituitarismo foi de 8,3 e 10,7 casos por milhão de habitantes por ano<sup>2</sup>.

Além disso, no ano de 2001, foi publicado o primeiro estudo epidemiológico populacional sobre qualquer causa de hipopituitarismo em adultos. A preponderância relatada foi de 45,5 casos por cem mil habitantes na população geral e a incidência anual foi de 4,21 novos casos por 100.000 habitantes, conservando-se constante ao longo dos 7 anos em que durou a investigação<sup>2</sup>.

Também, percebe-se que o hipopituitarismo possui sua epidemiologia associada com o aumento da morbidade e mortalidade em relação ao registrado em uma população saudável da mesma idade e sexo, principalmente por conta das deficiências hormonais levando à complicações. Outrossim, observa-se que o sexo feminino possui maior mortalidade que o masculino acometido pela insuficiência da glândula pituitária<sup>6</sup>.

Acresce que a taxa de mortalidade em pacientes com hipopituitarismo pode ser considerada, de fato, alta. Mas se deve considerar como fato importante que os pacientes com hipopituitarismo geralmente são um grupo heterogêneo e existem fatores clínicos que podem influenciar em seus respectivos prognósticos<sup>8</sup>.

### Fisiopatologia

A hipófise é uma glândula endócrina situada na base do encéfalo em uma cavidade do osso esfenóide denominada sela túrcica (ou fossa hipofisária)<sup>1</sup>.

Ela se subdivide em duas regiões: a hipófise anterior ou adenohipófise, responsável pela síntese de hormônio do crescimento (GH), das gonadotrofinas (LH e FSH), do hormônio estimulador da tireoide (TSH), do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e da prolactina (PRL). Enquanto na região posterior, neurohipófise, são armazenados e secretados os hormônios antidiurético (ADH) e a ocitocina (D)<sup>9</sup>.

Os hormônios hipofisários são responsáveis pelo estímulo das glândulas endócrinas periféricas, que sintetizam e secretam hormônios envolvidos em diversas funções: crescimento, desenvolvimento neuropsicomotor, maturação sexual, fertilidade, controle de gasto energético, regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas e a manutenção do balanço hidroeletrólítico<sup>9</sup>.

A secreção hormonal da hipófise é controlada pelo hipotálamo, região do diencefalo localizado superiormente à glândula hipófise. A hipófise anterior é controlada por fatores ou hormônios de excitatórios e inibitórios, sendo que estes fatores são produzidos pelos neurônios do hipotálamo e passam pelo sangue através dos vasos do sistema porta-hipofisário<sup>3</sup>.

A secreção de ACTH é estimulada pelo fator hipotalâmico CRF (*Corticotrophic Releasing Factor*), de forma que o ACTH regula a sua própria liberação por um mecanismo de feedback que envolve o controle da liberação do CRF pelo hipotálamo. A partir daí, forma-se o eixo HHSR (Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal), sendo que o ACTH é o principal estímulo para produção de cortisol pelo córtex da suprarrenal; ele também é estimulado pelo GH e pelo sistema

nervoso autônomo simpático (SNAS) através das catecolaminas<sup>10</sup>.

O desenvolvimento sexual e a maturação do sistema reprodutor masculino e feminino ocorrem através da maturação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gônadas, geralmente entre 8 e 13 anos de idade no sexo feminino e dos 9 aos 14 anos no sexo masculino<sup>11</sup>.

O gatilho para o início da puberdade decorre da secreção pulsátil do decapeptídeo hipotalâmico GnRH, o hormônio liberador de gonadotrofina. Como consequência, o GnRH estimulará a secreção hipofisária das gonadotrofinas: hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH), hormônios essenciais para a maturação, para o desenvolvimento sexual secundário, e para a gametogênese<sup>11</sup>.

A secreção da tireotrofina (TSH) pela hipófise é realizada sob estímulo do hormônio liberador da tireotrofina (TRH), além da retroalimentação negativa (feedback negativo) sinalizada pelos hormônios tireoidianos, a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4). Entretanto, o mais importante hormônio regulador da síntese e excreção de TSH é o hormônio hipotalâmico TRH<sup>12</sup>.

Os hormônios tireoidianos (HT) são responsáveis pelo crescimento, desenvolvimento e metabolismo de todos os órgãos e estruturas do organismo, pois todos os tecidos apresentam receptores específicos para os HT. A glândula tireoide secreta predominantemente o T4, sendo que pelo processo de desiodação ocorre a formação de T3, com ação biológica cinco vezes maior do que o T4. O T3 potencializa a expressão e a ação de várias enzimas do metabolismo oxidativo, ATPases, transportadores iônicos e proteínas importantes para o desenvolvimento de várias funções específicas<sup>12</sup>.

A prolactina é um hormônio sintetizado pelas células lactotróficas da hipófise anterior. Sua produção é regulada pelo hipotálamo através de um mecanismo inibitório controlado pela dopamina, um neurotransmissor catecolaminérgico dominante no sistema nervoso central humano. A prolactina participa do sistema límbico, da cognição, do mecanismo de fome e saciedade, modulação da função renal e cardiovascular, além da participação no controle da motilidade gastrointestinal<sup>13</sup>.

Dentre as principais funções da prolactina estão a regulação do desenvolvimento das glândulas mamárias no período da gestação e a ação como fator de estimulação para a lactação no período pós parto, efeitos lactogênicos e galactopoético<sup>13</sup>.

A outra maneira de controle hormonal dos eixos hipofisários é através do trato hipotálamo hipofisário, que une o hipotálamo a hipófise posterior através das terminações distais das fibras nervosas<sup>1</sup>.

O hormônio antidiurético (ADH) ou vasopressina é sintetizado pelos neurônios dos núcleos supraóptico e paraventriculares do hipotálamo. O ADH é transportado através da haste hipofisária para ser armazenado na hipófise posterior. Esse hormônio também participa da manutenção da osmolaridade

plasmática e do equilíbrio hidroeletrólítico, juntamente com o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e o mecanismo da sede<sup>14</sup>.

A ocitocina, assim como o ADH, é sintetizada pelos núcleos supraóptico e paraventriculares do hipotálamo e, posteriormente, armazenada na neurohipófise, de onde é lançada para a corrente sanguínea. Sua liberação pode ser estimulada pela acetilcolina, noradrenalina, dopamina e serotonina. Ademais, sua liberação pode ser estimulada por estímulos físicos e mecânicos: toque, calor, olfato, alguns tipos de luzes e sons<sup>7</sup>.

A ocitocina age na contração do músculo liso uterino durante o trabalho de parto e na ejeção do leite materno. Também participa do desenvolvimento de cognição e aproximação social, ainda possui ação redutora dos níveis de estresse através da diminuição da ansiedade<sup>7</sup>.

O hipopituitarismo ocorre quando há uma deficiência parcial ou total na produção de qualquer um dos hormônios da adenohipófise. Entretanto, quando a deficiência ocorre em mais de um hormônio, a doença pode ser denominada como panhipopituitarismo<sup>1</sup>.

A doença é causada pela perda da função secretora da hipófise, sendo dividida em causas genéticas, adquiridas e idiopáticas. As causas adquiridas são as mais comuns. Contudo, nos pacientes pediátricos prevalecem as causas genéticas<sup>14</sup>.

Dentre as causas genéticas hereditárias está a Síndrome de Kallmann, com prevalência de variável de 1:10000 e 1:80000 em homens e 1:50000 em mulheres, podendo atingir uma relação maior no sexo masculino de 5:1<sup>2</sup>.

A síndrome se caracteriza pela agenesia ou hipoplasia do nervo olfativo, repercutindo clinicamente com anosmia e/ou hiposmia. Além de outras repercussões como cegueira, surdez, agenesia renal e transtornos de movimentação. Ademais, observa-se uma deficiência na síntese e secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas, o GnRH, produzido pelo hipotálamo, levando a um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico (HHI) permanente ou reversível<sup>15</sup>.

O HHI é a ausência de desenvolvimento puberal, seja ela parcial ou completa, secundária a um defeito na produção ou secreção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) ou pela resistência hipofisária à sua ação<sup>16</sup>.

Outra síndrome genética hereditária é a de Prader Willi (SPW), a qual ocorre devido a uma mutação no cromossomo 15. Nestes casos, o paciente apresenta hiperfagia, obesidade, retardo mental, hipotonia muscular e diabetes mellitus<sup>2</sup>.

O Hipogonadismo hipogonadotrófico (HHI) é muito comum em pacientes com SPW, geralmente apresenta-se com hipoplasia genital, puberdade atrasada, desenvolvimento puberal incompleto e infertilidade, mas puberdade precoce e pubarca prematura também podem ocorrer<sup>16</sup>.

Também há a síndrome de Laurence-Moon-Biedl, que se caracteriza por hipogonadismo, geralmente de origem central, retardo mental, obesidade, retinite

pigmentosa e sindactilia, sendo um distúrbio heterogêneo clínico e genético<sup>2</sup>.

As causas de hipopituitarismo congênito são as mutações dos genes *Lhx3*, *Lhx4*, *Hesx1*, de início precoce, responsáveis por alterações anatômicas da hipófise e pela deficiência hormonal. Enquanto as mutações dos genes *PROP-1*, *Pit-1*, *T-Pit*, que ocorrem tardiamente, provocam apenas distúrbios hormonais, pela falha nos fatores de transcrição dos genes envolvidos<sup>10</sup>.

Dentre as causas adquiridas, o adenoma hipofisário é a mais frequente, com prevalência na população geral entre 68-94 casos por 100000 habitantes. Ele corresponde a 60% das causas de hipopituitarismo entre os adultos. Trata-se de uma neoplasia benigna, que pode ser subdividida em microadenoma, quando o tumor não ultrapassa os 10 mm, e os macroadenomas, quando o tamanho da massa excede esse valor<sup>17</sup>.

O hipopituitarismo pode resultar de uma compressão ou destruição do parênquima hipofisário

pelo tumor. E, também, pode ser consequência do tratamento do tumor realizado por cirurgia ou radioterapia. Na avaliação do paciente com suspeita de hipopituitarismo se deve determinar a presença, o tempo e o grau da deficiência hormonal; a etiologia; a presença de alterações visuais; e uma abordagem laboratorial inicial com as dosagens basais dos hormônios hipofisários e das glândulas-alvo<sup>7</sup>.

O hipopituitarismo possui muitas causas como as neoplasias cerebrais, lesões em estruturas próximas à hipófise, causas traumáticas por TCE, doenças inflamatórias autoimunes, inflamações crônicas resultantes de quadros de tuberculose e sífilis terciária, doenças infiltrativas sistêmicas como a sarcoidose, cirúrgica (após retirada de adenoma), radiológica (radioterapia no crânio), além de causas idiopáticas, as quais não se sabe ao certo as suas etiologias. Também, pode-se citar outras causas adquiridas do hipopituitarismo (TABELA 1)<sup>18</sup>.

Além disso, no período neonatal a DGH cursa com

**Tabela 1.** Causas adquiridas do hipopituitarismo

<b>Traumática</b>
Cirurgia; radioterapia; traumatismo craniano
<b>Infiltrativa ou inflamatória</b>
Sarcoidose; histiocitose X; granulomatose de Wegener; doença de Takayasu; hemocromatose
<b>Tumoral</b>
Adenoma hipofisário; Meningioma; Tumores hipotalâmicos (germinoma, ependimoma, glioma, gangliocitoma, craniofaringioma etc.); Metástases hipofisárias ou hipotalâmicas; Neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma)
<b>Infeciosa</b>
Tuberculose; infecção por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ; toxoplasmose; infecções virais (p. ex., citomegalovírus) ou fúngicas (p. ex., histoplasmosse, aspergilose); abscesso hipofisário; neurocisticercose; sífilis; meningite aguda (viral ou bacteriana) etc.
<b>Vascular</b>
Necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan); apoplexia hipofisária; diabetes melito; hipotensão; artrite; aneurismas; anemia falciforme; síndrome do anticorpo antifosfolípido (síndrome de Hughes) etc.
<b>Outras patologias do sistema nervoso central</b>
Cisto da bolsa de Rathke; cistos dermoide, epidermoide ou aracnoide; sela túrcica vazia; hamartoma hipotalâmico etc.
<b>Funcional</b>
Nutricional (restrição calórica, desnutrição, anorexia nervosa) Atividade física excessiva Doenças críticas (doenças agudas, AIDS, insuficiência crônica renal ou hepática) Distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, hiperprolactinemia) Substâncias (esteroides anabolizantes, excesso de glicocorticoides, estrogênio terapia, agonistas do GnRH, dopamina, análogos da somatostatina, excesso de hormônios tireoidianos etc.
<b>Miscelânea</b>
Picada de serpente; terapia com interferon- $\alpha$ ; linfomatose intravascular; edema cerebral (cetoacidose diabética); quimioterapia; choque elétrico; uso de cocaína etc.

Fonte: HIGHAM, *et al.*, 2016<sup>2</sup>.

## Manifestações Clínicas

As crianças com suspeitas de serem portadoras de deficiência de GH (DGH) devem obedecer aos seguintes critérios: estatura abaixo de 3 desvios-padrão; estatura abaixo de 2 desvios-padrão associada à velocidade de crescimento menor que 2 desvios-padrão; criança abaixo de 1,5 desvio-padrão com velocidade de crescimento menor que 1,5 desvio-padrão por 2 anos consecutivos. Além das crianças portadoras de lesões ou traumas na região hipotalâmica hipofisária<sup>19</sup>.

hipoglicemia, icterícia conjugada prolongada, microfalus e/ou nistagmo. A obesidade truncal, fronte olímpica, nariz em sela e voz aguda podem estar presentes. O histórico de parto traumático, histórico familiar, consanguinidade, defeitos de linha média e presença de outras deficiências hormonais, podem indicar a presença de DGH<sup>19</sup>.

Em adultos, os sinais são inespecíficos e estão relacionados a outras deficiências hormonais ou diagnóstico de DGH na infância. Os principais sintomas são fadiga fácil, distúrbios do sono, depressão, ansiedade e labilidade emocional, aumento

da massa gorda e perda de massa magra e óssea<sup>20</sup>.

A deficiência de hormônios gonadotróficos (LH e FSH) nas crianças cursa com a ausência de desenvolvimento puberal, atraso na maturação óssea e, nos meninos, micropênis e criptorquidia<sup>16</sup>.

Nos adultos do sexo feminino: amenorreia, diminuição da libido, dispareunia, atrofia mamária, infertilidade, distúrbios do sono, perda de massa muscular e óssea, hiperlipemia. Nos adultos do sexo masculino pode haver diminuição da libido, impotência, infertilidade, hiperlipemia, distúrbios do sono, perda de massa muscular e óssea, depressão e anemia<sup>4</sup>.

Na deficiência do hormônio estimulador da tireoide (TSH) o quadro clínico é semelhante ao do hipotireoidismo primário, entretanto sua relação com outros distúrbios hormonais altera o quadro clínico típico do hipotireoidismo. Os sintomas mais relatados são: fadiga, bradipsiquismo, sonolência, indisposição, intolerância ao frio, pele ressecada, constipação, rouquidão, ganho de peso e anemia. Em crianças, observa-se uma parada do desenvolvimento neuropsicomotor<sup>12</sup>.

Na deficiência do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) o quadro clínico característico apresenta: anorexia, náuseas, vômitos, perda de peso, astenia, cefaleia, dor abdominal, hipotensão postural, palidez cutânea, hipopigmentação da aréola mamária, diminuição de pelos axilares e pubianos<sup>21</sup>.

## Diagnóstico

A investigação laboratorial do hipopituitarismo está relacionada à realização de dosagens hormonais no basal e à estimulação da secreção dos hormônios da hipófise anterior através de testes de estímulo<sup>22</sup>.

O objetivo para medir os hormônios dessa glândula endócrina é a suspeita de que um ou mais possa estar apresentando uma produção subnormal. Essa hipótese pode ser fundamentada no conhecimento de que o paciente possua uma lesão conhecida por causar hipopituitarismo ou um sintoma trivial relacionado à doença<sup>12</sup>.

A deficiência do GH é denominada como a irregularidade hipofisária mais frequente entre os adultos. O seu diagnóstico fundamenta-se em pacientes portadores de doença hipotalâmica hipofisária, os quais manifestam outros déficits hormonais, ou em indivíduos com diagnóstico de DGH na infância. Dessa maneira, neste paciente, a dosagem basal de IGF-1 e IGFBP-3 sugere o diagnóstico ao se apresentarem abaixo dos níveis normais para a faixa etária<sup>4</sup>.

Os testes de estímulo de GH podem ser realizados, quando necessário, por meio do teste de tolerância à insulina (ITT), pelo teste do glucagon, dosagem após macimorelina e pelo GHRH + Arginina. Logo, será considerado deficiente de GH o paciente em que os valores desse hormônio não se encontrarem acima de 3 µg/L nestes ensaios<sup>12</sup>.

No entanto, ao optar-se por um ensaio provocativo, o teste de arginina-GHRH é o mais indicado, pois

apresenta um risco mínimo, ao contrário do teste de tolerância à insulina, em que o seu uso acarreta o risco de convulsões e angina, principalmente em idosos, além de sintomas neuroglicopênicos em pacientes de todas as idades<sup>12</sup>.

Por fim, vale ressaltar que, em adultos, os testes de estímulo, como a arginina sozinha, a clonidina, o L-DOPA e a combinação de arginina e L-DOPA são muito mais fracos e, portanto, são mais propensos a dar resultados falso-positivos, não sendo apropriados ao uso<sup>4</sup>.

A deficiência gonadotrófica, ou hipogonadismo hipogonadotrófico (HHI), geralmente ocorre isoladamente ou pode estar associada a outras deficiências hormonais. O diagnóstico laboratorial dessa doença consiste em dosagens hormonais de nível sérico baixo referente ao estradiol, na mulher, e à testosterona, no homem, associados a níveis inapropriadamente baixos de LH e FSH<sup>19</sup>.

Em uma mulher em idade pré-menopáusia, portadora de doença hipofisária ou hipotalâmica, mas com ciclo menstrual dentro do normal, não é necessário teste de secreção de hormônio luteinizante (LH) ou hormônio folículo estimulante (FSH), pois a menstruação regularizada já é considerada um indicador sensível da função pituitária-gonadal intacta<sup>19</sup>.

No entanto, se a paciente possuir oligomenorreia ou amenorreia, o LH ou FSH sérico devem ser aferidos, com o intuito de garantir que não estejam elevados devido à doença ovariana. Em um homem, ao ser feita a medição da concentração sérica de testosterona, se esta for repetidamente baixa entre as oito horas e as dez horas da manhã e a concentração de LH não estiver elevada, o paciente apresenta hipogonadismo secundário. Acresce que, se a fertilidade for um problema ao paciente, a contagem de espermatozoides deve ser efetuada<sup>4</sup>.

Correlacionados a isso, indivíduos que apresentam obesidade, resistência insulínica, hipotireoidismo e acromegalia, frequentemente expressam redução da concentração sérica da globulina transportadora de esteroides sexuais (SHBG), proteína, a qual possa influenciar na dosagem de testosterona total em valores abaixo do normal. Em decorrência disso, nessas circunstâncias, o ideal é determinar a concentração de SHBG por radioimunoensaio e calcular a fração livre de testosterona no soro, obtendo, assim, resultados mais precisos da fração biologicamente ativa desse hormônio<sup>19</sup>.

A deficiência tireotrófica (hipotireoidismo central) possui como causas a redução da capacidade de secreção de TSH pelos tireotrofos hipofisários, fomentando o hipotireoidismo secundário, ou a diminuição na produção do hormônio regulador de tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo, o que ocasiona o hipotireoidismo terciário<sup>12</sup>.

O diagnóstico laboratorial desse distúrbio baseia-se na dosagem basal de T4 livre sérico, detectado em níveis abaixo ou no limite inferior da

normalidade (ocorrendo geralmente quando o paciente possui outros déficits hormonais associados), e do TSH, podendo estar normal, baixo ou até mesmo discretamente elevado<sup>12</sup>.

A deficiência de prolactina ou hipoprolactinemia em mulheres com hipopituitarismo grave devido a doença hipotalâmica ou hipofisária no período pós-parto impossibilita a mãe de amamentar, pois o principal papel fisiológico desse hormônio é para a lactação. Em contrapartida, atualmente, o teste de rotina para a deficiência de prolactina não é realizado porque é difícil distinguir concentrações séricas baixas e normais dele<sup>11</sup>.

Em última análise, tem-se a deficiência de ACTH, ocorrendo corriqueiramente associada a outras deficiências hormonais, apesar de também se apresentar isoladamente por alteração no gene do hormônio liberador de ACTH (CRH) ou após uma hipofisite autoimune<sup>23</sup>.

O diagnóstico laboratorial respalda-se na dosagem do cortisol sérico pela manhã, no horário das oito horas, confirmando a deficiência de glicocorticoide quando os valores se encontrarem < 4 µg/dl. Em oposição a isso, quantidades > 17 µg/dl do hormônio ligado ao estresse praticamente anulam a existência do déficit, e valores entre 4 e 17 µg/dl requerem testes de estímulo com o intuito de avaliar a integridade dos níveis corticotróficos<sup>21</sup>.

À vista disso, os ensaios provocativos do ACTH fundamentam-se na realização do teste de tolerância à Insulina (ITT), com o objetivo de provocar hipoglicemia, com níveis glicêmicos séricos menores que 40 mg/dl, a fim de elevar o cortisol sérico, e o teste da cortrosina, indicado para situações nas quais existe contra-indicação ao ITT, assim como ocorre nas cardiopatias, epilepsia e em alterações dos níveis de consciência. Ao se fazer uso da cortrosina, espera-se como padrão de resposta o pico de cortisol aos 30 minutos após infusão endovenosa, semelhante ao teste de tolerância à insulina<sup>23</sup>.

## Tratamento

O tratamento do hipopituitarismo é baseado na manutenção hormonal das deficiências hipofisárias de forma individual, ou seja, cada paciente vai receber uma determinada reposição de acordo com o seu acometimento, sendo que as deficiências mais comuns são as de GH, LH, FSH, TSH e ACTH<sup>24</sup>.

A deficiência de ACTH, a corticotropina, gera uma diminuição do cortisol. Dessa forma, o tratamento realizado para sanar ou minimizar os efeitos dessa deficiência é o uso da hidrocortisol, prednisona ou prednisolona, de forma que mimetize o fisiológico, já que é o hormônio que as glândulas adrenais produzem normalmente<sup>14</sup>.

Não há exames laboratoriais que avaliem a adequação da reposição de hidrocortisona, o que leva a um desconhecimento sobre a dose ideal necessária. Porém, a maior recomendação é de 15-25 mg/dia, dose semelhante à quantidade produzida fisiologicamente,

podendo variar do limite inferior ao limite superior de acordo com o peso e necessidade clínica para evitar uma insuficiência suprarrenal severamente sintomática<sup>25</sup>.

A dose pode ser fracionada em duas a três doses, sendo que a da manhã seria uma dose maior, já que há uma maior produção de cortisol pela manhã. No entanto, muitos pacientes esquecem de alguma das doses durante o dia, sendo preferível o uso de uma única dose pela manhã<sup>21</sup>.

Uma dose inferior ao que precisa de hidrocortisona pode gerar sintomas de deficiência de cortisol, e o excesso da medicação pode gerar sintomas de excesso de cortisol e perda óssea, sendo que variações pequenas da dose não são detectáveis clinicamente<sup>21</sup>.

Exames como medições de ACTH plasmático, cortisol sérico, cortisol salivar e cortisol urinário não possuem valor na adequação de dose no tratamento, pois podem variar muito em cada paciente. Sendo assim, o critério clínico é o mais importante para guiar o tratamento, necessitando de um acompanhamento médico rigoroso<sup>14</sup>.

A insuficiência suprarrenal secundária difere da primária no tratamento na cobertura de mineralocorticoide, que é feita na primária e não deve ser feita na secundária, já que a aldosterona é regulada pela angiotensina II e o potássio, não pelo ACTH<sup>26</sup>.

Na deficiência de TSH, se instaura o diagnóstico de hipotireoidismo secundário e o tratamento será feito com a reposição de levotiroxina (T4), assim como no hipotireoidismo primário e em dosagens semelhantes<sup>12</sup>.

A reposição de levotiroxina não deverá ser realizada até que a avaliação do eixo CRH-ACTH-cortisol esteja completa no paciente com hipotireoidismo secundário ou hipopituitarismo, uma vez que esta condição poderá aumentar o clearance, piorando a crise suprarrenal. Além disso, a dosagem de TSH sérico não deverá ser utilizada como referência na reposição de levotiroxina, a qual se inicia com dose de 1,6 mcg/kg/dia e visa a manter níveis de T4 livre na metade superior do valor de referência<sup>12</sup>.

Na deficiência de LH e FSH, o tratamento irá se diferenciar nos homens e nas mulheres e se a fertilidade é desejada ou não. Nos homens, a reposição de testosterona é indicada na presença de hipogonadismo secundário sem desejo de fertilidade. A adequação da dose é feita pela dosagem de testosterona sérica e não pelo LH<sup>22</sup>.

Nos homens que possuem o desejo da fertilidade, deve-se realizar o tratamento com gonadotrofinas se tiverem doença hipofisária; caso a deficiência for hipotalâmica, o uso de medicações que estimulem o GnRH ou simulem o GnRH é indicado<sup>16</sup>.

O tratamento em mulheres com hipogonadismo por doença hipofisária e que não desejam a fertilidade é feito pela terapia de reposição de estradiol-progesterona, repondo os hormônios ausentes de maneira mais fisiológica possível. Dessa forma, pode-se utilizar o estradiol por via transdérmica para ser

absorvido pela circulação sistêmica, de forma semelhante ao que é secretado pelos ovários. Se a paciente possuir útero, é preciso prescrever um progestogênio para evitar hiperplasia endometrial ou carcinoma<sup>16</sup>.

O uso de estradiol via oral também pode ser realizado, sendo administrado dos dias 1 ao 25, associado a uma progesterona do dia 16 ao 25, mimetizando um ciclo fisiológico. Quando o estrogênio é por via transdérmica, ou seja, absorção contínua pelo mês, a adição da progesterona é do 1º ao 12º dia do mês. Sendo que o regime contínuo com estrogênio e uma dose mais baixa de progesterona é mais bem tolerada. Mulheres que desejam a fertilidade mesmo com o hipogonadismo secundário devem receber o tratamento com gonadotrofinas para indução de ovulação<sup>4</sup>.

O GH quando está deficiente pelo hipopituitarismo é diagnosticado pela dosagem de IGF-1 e IGFBP-3, possuindo uma indicação de repor em crianças, já que esse hormônio é essencial para o crescimento normal. Já em adultos, o tratamento não é indicado rotineiramente, pois os benefícios clínicos são fracos e não justificam as injeções diárias e seu alto custo<sup>2</sup>.

A deficiência de prolactina também pode estar presente no hipopituitarismo, mas não possui tratamento disponível atualmente<sup>4</sup>.

## 5. DISCUSSÃO

Apesar de o paciente ter tido acompanhamento em decorrência à história pregressa, o seu diagnóstico foi realizado somente aos 22 anos, o que gerou consequências negativas para o paciente como a baixa estatura, obesidade, atraso no desenvolvimento puberal e uma personalidade com maior timidez.

Nesse caso, a investigação da causa do hipopituitarismo com a ressonância magnética de sela túrcica foi realizada para analisar alguma possível alteração macroscópica hipotalâmica ou hipofisária, como é indicado<sup>2</sup>. Porém, a ressonância não evidenciou nenhuma alteração macroscópica, o que leva a interogar sobre uma alteração microscópica da pituitária ou do hipotálamo<sup>20</sup>.

Essa alteração microscópica poderia ter sido ocasionada por conta da infecção passada de rubéola neonatal, já que os distúrbios inflamatórios e infecções se enquadram como uma possível causa de hipopituitarismo de nível hipotalâmico ou hipofisário como descrito por Pekic & Popovic (2017)<sup>15</sup>.

Mas, também, o paciente possuía uma história patológica pregressa de epilepsia na infância, o que pode ser uma causa do hipopituitarismo por conta de algum trauma decorrente de alguma crise ou da própria fisiopatologia da doença<sup>20</sup>. Além disso, esse histórico de crises convulsivas pode se enquadrar como uma consequência da rubéola neonatal.

De acordo com Flesteri *et al.* (2016)<sup>4</sup>, as alterações laboratoriais do paciente confirmaram o diagnóstico de hipotireoidismo central e hipogonadismo central. Os valores de TSH do hipotireoidismo estavam dentro da

normalidade, com alteração do T4 livre. Mas os valores de FSH e LH estavam diminuídos, assim como a própria testosterona ao se analisar o eixo hipotálamo-hipófise-gônada.

Dessa forma, conclui-se que realmente o paciente possui um hipopituitarismo, porém não se pode afirmar se o acometimento é diretamente da pituitária ou se é um acometimento indireto devido à insuficiência hipotalâmica.

A produção de GH, FSH, LH e TSH foram comprometidos, seguindo a ordem de insuficiência hormonal fisiológica da hipófise no hipopituitarismo como é descrito em Higham<sup>2</sup>.

Como descrito por Pekic & Popovic (2017)<sup>15</sup>, a avaliação ideal do eixo CRH-ACTH-cortisol do paciente seria pelo teste de tolerância à insulina (ITT). Porém, como o paciente possuía o histórico de epilepsia na infância, esse exame está contraindicado. Também, sabe-se que para a realização desse teste é necessária a internação hospitalar, o que o torna menos viável. Assim, optou-se pela dosagem de cortisol após estímulo com cortosina, que é indicada por Ospina *et al.* (2016)<sup>25</sup>.

O paciente não possuiu insuficiência de ACTH, que gera a deficiência do cortisol. Sendo assim, o hipopituitarismo diagnosticado nesse caso trouxe menores impactos na manutenção da vida em comparação com outras pessoas com insuficiência da pituitária que possuem um acometimento do ACTH. Já que, quando há essa deficiência, há diversas comorbidades como o comprometimento do sistema cardiovascular, do sistema pulmonar e do sistema imune, inclusive inúmeras infecções de repetição e de difícil tratamento<sup>14</sup>.

Vale ressaltar a importante função do cortisol no organismo humano, participando do ciclo circadiano, elevado em momentos de estresse; realizando manutenção do sistema imune, participa na modulação dos valores pressóricos artérias e nos níveis de glicemia. Dessa forma, em concordância com Bornstein *et al.* (2016)<sup>14</sup>, vê-se que o cortisol é fundamental para a manutenção da vida.

Como o hipotireoidismo do paciente é devido ao hipopituitarismo, ou seja, de nível central, o acompanhamento para avaliar a dose terapêutica correta para o paciente é pelo T4 livre, não sendo pelo TSH como no hipotireoidismo primário, o que é descrito em Persani *et al.* (2018)<sup>12</sup>. A dose terapêutica para o paciente que atingiu níveis normais de T4 livre foi de 125mg de levotiroxina.

Uma das explicações para a permanência do TSH em valores normais, mesmo com baixos níveis de T4 livre, é a alteração na glicolização do TSH por falta de estímulo do TRH, produzindo-se uma molécula disfuncional. Assim, o tempo de depuração desse TSH será maior, ocasionando uma detecção laboratorial de valores normais, mas com sua função biológica inativa<sup>12</sup>.

Sabe-se que a liberação de FSH e LH pela hipófise varia de acordo com a frequência e amplitude liberação

de GnRH pelo hipotálamo. Sendo assim, o acometimento hipotalâmico pode ser uma explicação para a insuficiência de gonadotrofinas, ocasionando a diminuição de testosterona, como é descrito em Cuesta *et al.* (2016)<sup>16</sup>, mas não se afasta um acometimento direto da glândula pituitária<sup>16</sup>.

Para esse caso, a terapia de reposição de testosterona foi indicada e trouxe benefícios para o paciente, como aumento do falo, mudança da voz, aumento da massa magra, melhora da capacidade para trabalho, melhora do estado geral e crescimento de pêlos<sup>4</sup>.

Apesar de possuir uma deficiência de GH, a indicação de reposição desse hormônio não é bem estabelecida na idade de diagnóstico do paciente, já que as epífises ósseas já estão calcificadas. Além disso, o alto custo da medicação impede, na maioria dos casos, a continuação do tratamento, tornando seu custo-benefício baixo<sup>4</sup>.

Na consulta psiquiátrica, evidenciou-se que o paciente possui um empobrecimento discreto da afetividade e da pobreza de conteúdos nas respostas. Mas não apresentou um comprometimento do aspecto cognitivo significativo em decorrência de atraso de desenvolvimento, o que foi perceptível sem a necessidade de realizar um teste específico para capacidade intelectual.

E isso se deu, embora a deficiência de estímulos e de receptividade em período tenro da infância possa ter ocasionado dificuldades de socialização e o comprometimento do desenvolvimento hormonal possa ter desencadeado maior timidez ou desconforto, acarretando uma dificuldade de se expressar.

## 6. CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que o desenvolvimento do presente estudo revelou a importância da inclusão do hipopituitarismo como diagnóstico diferencial junto a outras patologias de origem endócrina nos pacientes que possuem atraso no desenvolvimento. No caso, observa-se que o diagnóstico foi confirmado tardiamente, aos 22 anos de idade, o que acarretou prejuízos irreparáveis ao paciente, no que diz respeito ao desenvolvimento físico e psicossocial.

Além disso, percebe-se que o atraso do desenvolvimento sexual pode ter influenciado o paciente a não ter tido a sexarca até os 24 anos (idade atual).

Diante disso, vê-se que o acompanhamento pediátrico das crianças e dos adolescentes é indispensável e que os profissionais devem ser capacitados para realizar o diagnóstico precoce do hipopituitarismo, visando ao tratamento em tempo hábil, com o propósito de minimizar ou mesmo impedir o surgimento de sequelas, sejam elas reversíveis ou não.

## 7. AGRADECIMENTOS ou FINANCIAMENTO

Agradecemos ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES - Univaço) pelo apoio.

## 8. REFERÊNCIAS

- [1] Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015; 36(3):305-342. doi:10.1210/er.2014-1065.
- [2] Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *The Lancet.* 2016; 388(10058):2403-2415. doi:10.1016/S0140-6736(16)30053-8.
- [3] Chemaitilly W, Li Z, Huang S, *et al.* Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol.* 2015; 33(5):492-500. doi:10.1200/JCO.2014.56.7933.
- [4] Fleseriu, M. *et al.* Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic. Accessed November 16, 2021. <https://academic.oup.com/jcem/article/101/11/3888/2764912>.
- [5] Xatzipsalti M, Voutetakis A, Stamoyannou L, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Congenital Hypopituitarism: Various Genes, Various Phenotypes. *Horm Metab Res.* 2019; 51(2):81-90. doi:10.1055/a-0822-3637.
- [6] Wang W, Wang S, Jiang Y, *et al.* Relationship between pituitary stalk (PS) visibility and the severity of hormone deficiencies: PS interruption syndrome revisited. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83(3):369-376. doi:10.1111/cen.12788.
- [7] Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *New England Journal of Medicine.* Published online March 4, 2020. doi:10.1056/NEJMra1810772.
- [8] Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, *et al.* Chronic hypopituitarism is uncommon in survivors of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82(1):115-121. doi:10.1111/cen.12533.
- [9] Jahangiri A, Wagner JR, Han SW, *et al.* Improved versus worsened endocrine function after transsphenoidal surgery for nonfunctional pituitary adenomas: rate, time course, and radiological analysis. *J Neurosurg.* 2016; 124(3):589-595. doi:10.3171/2015.1.JNS141543.
- [10] Cohen-Inbar O, Ramesh A, Xu Z, Vance ML, Schlesinger D, Sheehan JP. Gamma knife radiosurgery in patients with persistent acromegaly or Cushing's disease: long-term risk of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(4):524-531. doi:10.1111/cen.12938.
- [11] Chiloiro S, Capoluongo ED, Tartaglione T, *et al.* The Changing Clinical Spectrum of Hypophysitis. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2019; 30(9):590-602. doi:10.1016/j.tem.2019.06.004.
- [12] Persani L, Brabant G, Dattani M, *et al.* 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018; 7(5):225-237.

- doi:10.1159/000491388.
- [13] Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a New Perspective on Prolactin in Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020; 31(4):276-286. doi:10.1016/j.tem.2020.01.004.
- [14] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, *et al.* Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2):364-389. doi:10.1210/jc.2015-1710.
- [15] DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Expanding the cause of hypopituitarism in: *European Journal of Endocrinology Volume 176 Issue 6 (2017)*. Accessed November 16, 2021. <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/176/6/R269.xml>.
- [16] Cuesta M, Hannon MJ, Crowley RK, *et al.* Symptoms of gonadal dysfunction are more predictive of hypopituitarism than nonspecific symptoms in screening for pituitary dysfunction following moderate or severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(1):92-98. doi:10.1111/cen.12874.
- [17] Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Excess Mortality Associated With Hypopituitarism in Adults: A Meta-Analysis of Observational Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100(4):1405-1411. doi:10.1210/jc.2014-3787.
- [18] Lopez J, Ghuman M. Uncertain Association Between Concussion and Hypogonadism. *JAMA Neurology*. 2020; 77(6):774. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0470.
- [19] Nazer NW, Al-Agha AE. Hypopituitarism association with blindness in a 5 year old boy: A case report and literature review. *Current Pediatric Research*. 2018; 22(1):111-114.
- [20] Etiology of Hypopituitarism in Adult Patients: The Experience of a Single Center Database in the Serbian Population. Accessed November 16, 2021. <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/6969286/>.
- [21] Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, *et al.* Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(3):173-185. doi:10.1016/S2213-8587(17)30398-4.
- [22] MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Hypophysitis: diagnosis and treatment in: *European Journal of Endocrinology Volume 179 Issue 3 (2018)*. Accessed November 16, 2021. <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/179/3/EJE-17-0009.xml>.
- [23] Nagarur A, Axelrod L, Dighe AS. Case 9-2017. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(12):1159-1167. doi:10.1056/NEJMcp1616024.
- [24] Fractures, Bone Mineral Density, and Final Height in Craniopharyngioma Patients with a Follow-up of 16 Years | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic. Accessed November 16, 2021. <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e1397/5799129>.
- [25] Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, *et al.* ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2):427-434. doi:10.1210/jc.2015-1700.
- [26] Fasano A, Leonard MM, Mitchell DM, Eng G. Case 1-2020: An 11-Year-Old Boy with Vomiting and Weight Loss. *New England Journal of Medicine*. Published online January 8, 2020. doi:10.1056/NEJMcp1913469.